

© І.В. Чопей, К.І. Чопей, Т.М. Тернущак, 2011

УДК 616.348-002:616.344-031.4]-08

І.В. ЧОПЕЙ, К.І. ЧОПЕЙ, Т.М. ТЕРНУЩАК

Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, Ужгород

### ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШКИ: НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

У даній статті проведений аналіз різних підходів до лікування запальних захворювань кишки (ЗЗК). Описані переваги і недоліки терапії “Крок вгору” та “Крок вниз”. Вибір підходу до лікування ЗЗК має ґрунтуватися на визначенні фенотипу захворювання, оцінці ризику на момент постановки діагнозу на підставі клінічних, серологічних та генетичних даних.

**Ключові слова:** терапія “Крок вгору”, “Крок вниз”, анти-ФНП препарати, хвороба Крона (ХК), неспецифічний виразковий коліт (НВК)

**Вступ.** На сьогодні існують два підходи до лікування запальних захворювань кишки (ЗЗК): терапія “Крок вгору” та “Крок вниз”. Метою лікування ЗЗК є індукція з послідуною підтримуючою ремісії та заживлення слизової. Оскільки не можливо передбачити перебіг захворювання, існуючим взірцем лікування є терапія “Крок вгору”: перехід до агресивного медикаментозного

лікування, коли застосування терапії з меншими побічними проявами неефективне або захворювання продовжує прогресувати. Якщо є можливість стратифікувати ризик на момент постановки діагнозу, можна змінити підхід на терапію “Крок вниз” потужними біологічними препаратами першої лінії, що покращують перебіг захворювання та результати (рис.1).



Рис. 1 Схема підходів до лікування ЗЗК

**Стратегія лікування “Крок вгору”:** використання препаратів з обмеженою системною токсичністю для індукційної терапії з послідуною підтримуючою терапією імуносупресивними препаратами після 1 чи 2 епізодів рецидиву (рис.1).

**Хвороба Крона (ХК):** Індукційна терапія спрямована на регулювання гострої адаптивної імунної відповіді, що викликає запалення кишки.

1. **Легкий та середньої важкості перебіг ХК:** традиційно індукційна терапія включає прийом 5-АСК чи сульфасалазину та антимікробних препаратів, таких як: ципрофлоксацин/флагіл (метронідазол). Однак з погляду доказової медицини ці препарати малоефективні і їх регулярне застосу-

вання не рекомендується, за винятком пацієнтів з легким перебігом хвороби. Індукційна терапія кортикостероїдами високоефективна. Демографічні дослідження показують, що після 30 днів прийому преднізолону 48-58% пацієнтів досягають ремісії, 26-32% пацієнтів відповідають на лікування, і у 16-20% лікування неефективне [7].

2. **Легкий та середньої важкості перебіг ХК** з ураженням товстої кишки і правої половини кишечника: хорошим варіантом лікування є пероральний прийом будесоніду з контрольованим вивільненням у дозі 9 мг/добу. Він викликає менше побічних ефектів, ніж системні глюкокортикоїди. Довготривалі переваги ще потребують доведення [1].

3. **Середньої важкості та важкий перебіг ХК:** імуносупресивні препарати, такі як азатіоприн (AZA), 6- меркаптопурин (6-MP) і метотрексат, пройшли випробування для індукційної терапії гормонзалежного середньої важкості та важкого перебігу ХК [3]. Метааналіз показав: щотижневий прийом 25 мг метотрексату протягом 16 тижнів призвів до ремісії 39% пацієнтів. Анти-ФНП індукційна терапія була пов'язана з клінічною ремісією приблизно у 40-80% пацієнтів на 4 і 12 тижнях, у яких стандартна терапія виявилася не ефективною [5].

#### Неспецифічний виразковий коліт (НВК):

1. Індукційна терапія **середньої важкості та важкого перебігу НВК** включає прийом препаратів 5-АСК (сульфасалазін або месалазін), які більш ефективні, ніж при ХК. Близько 40-80 % пацієнтів відповіли на пероральний прийом 5-АСК [1]. Оптимальним підходом до лікування, незалежно від протяжності захворювання, є комбінація пероральних та ректальних форм аміносаліцилатів [1]. Кортикостероїди ефективні для індукції ремісії у хворих, які спочатку не відповіли на прийом 5-АСК або мали більш вагомий симптоми [7].

2. 6-меркаптопурин/ азатіоприн – необхідний час для настання ефекту. Вони не є хорошими препаратами для індукційної терапії і звичайно вимагають супутнього застосування кортикостероїдів, як і при ХК [3].

3. Використання інфліксімабу при **помірному та важкому перебігу НВК** (дослідження АСТ 1 і АСТ 2) з метою досягнення ремісії показало, що

при застосуванні 5 мг/кг інфліксімабу для індукційної терапії рівень клінічної відповіді на 8 тижні лікування складав 67%, а ремісії – 36%, незважаючи на стандартну терапію [7].

4. Циклоспорин може бути ефективним **при важкому або резистентному НВК**.

**Стратегія лікування “Крок вниз”:** на сьогоднішній день є багато свідчень того, що раннє застосування більш потужних імуносупресивних препаратів може бути оптимальним підходом до терапії у правильно відібраних пацієнтів [4]. Це – пацієнти, у яких поступово прогресують запальні зміни у напрямку незворотних структурних змін, таких як нориці та стриктури [1].

#### Хвороба Крона (ХК):

1. **CHARM дослідження:** оцінка тривалості клінічної відповіді та ремісії у пацієнтів з ХК під впливом адаліумабу у дозі 40 мг кожні два тижні. На 26 тижні ремісія була досягнута у 56% пацієнтів з тривалістю хвороби менше 2 років, у 35% пацієнтів з тривалістю захворювання від 2 до 5 років, і у 37% осіб з тривалістю – більше 5 років [2].

2. **PRECISE 2 дослідження:** оцінка тривалості клінічної відповіді та ремісії у пацієнтів з ХК під впливом цертолізумабу пеголу [5]. 62% пацієнтів дали тривалу клінічну відповідь на 26 тижні. Однак, у хворих з підвищеним СРБ і тривалістю захворювання менше 2 років, тривала клінічна відповідь спостерігалася у 90% ( $p = 0,02$ ). Припускається, що раннє використання анти-ФНП препаратів є більш успішним [5].

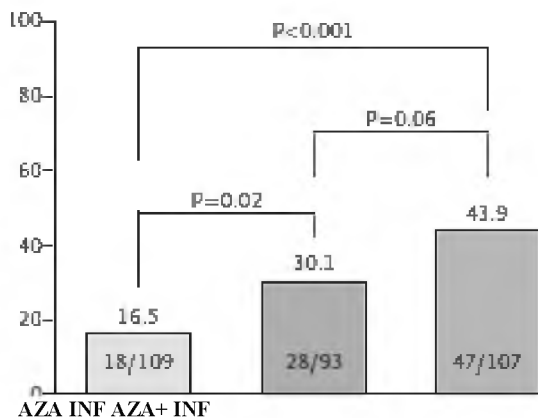


Рис. 2 Ремісія без кортикостероїдів на 26 тижні

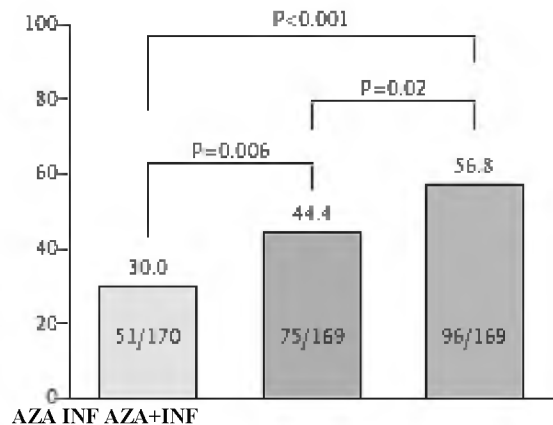


Рис. 3 Заживлення слизової на 26 тижні

**SONIC дослідження (Colombel et al NEJM, квітень 2010 рік):** рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження хворих з вперше виявленою ХК, які приймали кортикостероїди, імуносупресивні та анти-ФНП- $\alpha$  препарати [3]. Лікування було розпочате, як підхід “Крок вниз”: 508 дорослих пацієнтів із помірним та важким перебігом ХК були розподілені на три групи для отримання монотерапії AZA (азатіоприн), монотерапії IFX (інфліксімаб) та комбінації AZA + IFX (азатіоприн

+ інфліксімаб). Первинною точкою у дослідженні було настання клінічної ремісії без кортикостероїдів на 26 тижні. Вторинною точкою був відсоток пацієнтів, які досягли заживлення слизової оболонки кишечника [3]. Результати: у групі AZA + IFX 56,8% пацієнтів досягли ремісії без кортикостероїдів на 26 тижні в порівнянні з 44,4% пацієнтів, які отримували монотерапію IFX і 30% пацієнтів з групи монотерапії AZA ( $p = 0,02$ )(рис.2). На 26 тижні заживлення слизової оболонки мало місце в

43,9% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, в порівнянні з 30,1%, які одержували монотерапію IFX ( $p=0,06$ ) і 16,5% пацієнтів, що одержували AZA ( $p<0,001$ ) (рис.3) [3].

**Побічні дії:** важкі інфекційні захворювання, включаючи туберкульоз, мали місце у 3,9% пацієнтів з групи комбінованої терапії, у 4,9% з групи IFX і у 5,6% з групи AZA. Досвід показує, що поєднання AZA та анти-ФНП препаратів збільшує відносний ризик розвитку важких опортуністичних інфекцій та T-клітинної лімфоми печінки/селезінки [3,4]. **Висновок:** пацієнти з помірним та важким перебігом ХК, які одержували комбінацію AZA + IFX або монотерапію IFX, частіше досягали клінічної ремісії без кортикостероїдів, ніж ті, хто отримував AZA. Аргументи проти цієї стратегії лікування включають в себе економічні витрати і можливі ризики безпеки. Очевидно, анти-ФНП препарати більш ефективні у пацієнтів з коротким анамнезом захворювання, принаймні інфліксімаб, і помітно краще сприяють заживленню слизової, ніж AZA.

**Неспецифічний виразковий коліт (НВК):** на відміну від ХК, де тривалість захворювання пов'язана з більшою ймовірністю незворотних структурних змін, про НВК цього сказати не можна. Однією із важливих проблем НВК є розвиток дисплазії, де неконтрольований запальний процес є одним з ключових факторів ризику [4]. Доведено, що раннє застосування анти-ФНП- $\alpha$  препаратів дає хороший біологічний ефект і веде до заживлення слизової. Тим не менш, в даний час кращу доказову базу щодо профілактики дисплазії має 5-АСК [7].

Отже, на сьогоднішній день терапевтичний підхід до лікування “Крок вниз” пацієнтів з НВК малообгрунтований [4].

**Кінцева точка дослідження:** симптоми або ендоскопічна оцінка?

У клінічній практиці оцінка активності захворювання НВК та ХК традиційно здійснюється на основі клінічних симптомів, таких як наявність або відсутність крові в калі, частота стільця протягом дня і наявність або відсутність проявів системної токсичності. Крім того, певну користь має значення рівня ШОЕ або СРБ [1]. У ході клінічних випробувань дослідники використовують індекс активності ХК (CDAI) або індекс активності ХК по Гарвей – Бредшоу (HBI) і шкалу Мейо для НВК. Показана відсутність кореляції між індексом активності ХК (CDAI) та ступенем ендоскопічного ураження. Заживлення слизової повинно бути стратегією лікування ЗЗК [4].

I. Норвезьке дослідження популяційної когорти пацієнтів із НВК та ХК дає розуміння цінності досягнення заживлення слизової. З 740 пацієнтів первинна і повторна ендоскопічна оцінка була проведена 495. У пацієнтів з НВК заживлення слизової на протязі 1 року після встановлення діагнозу було

пов'язане із значним зменшенням необхідності проведення колектомії протягом 5 років [4]. У пацієнтів з ХК – пов'язане зі зменшенням подальшої потреби у кортикостероїдах. Крім того, виявлене значне, але статистично не значиме, зменшення потреби в хірургічному лікуванні [5].

II. **ACCENT-1** (клінічне дослідження інфліксімабу у новій довгостроковій програмі лікування ХК) показало, що пацієнти, які приймали інфліксімаб і досягли заживлення слизової мали низький рівень госпіталізації [6].

III. **SONIC** дослідження: досягнення заживлення слизової на протязі 2 років є сильним предиктором ремісії від стероїдів, відсутності майбутнього рецидиву чи необхідності подальшої анти-ФНП терапії протягом 4 років [2]. Це означає, що рання агресивна терапія може мати довгострокові переваги, незважаючи на розгляд дизайну епізодичного використання інфліксімабу, а не регулярної терапії, яка зараз пропонується [3].

**Біологічні препарати:**

**а) Інфліксімаб (Ремікейд)**

I. **ACCENT I:** 573 пацієнтів отримували 5 мг/кг внутрішньовенно 4 інфузії інфліксімабу на початку дослідження. Потім вони були рандомізовані на три групи: група I (одержувала плацебо на 2 і 6 тижні, а потім кожні 8 тижнів), група II (інфліксімаб 5 мг/кг на 2 і 6 тижні, а потім кожні 8 тижнів), група III (інфліксімаб 5 мг/кг на 2 і 6 тижні, а потім 10 мг/кг кожні 8 тижнів). Результати: значно більше пацієнтів у групі II і III (спільно 29%) у порівнянні з групою I (9%) припинили прийом стероїдів на 54 тижні, менше число випадків госпіталізацій і оперативних втручань. Це дослідження розширило довгострокові переваги інфліксімабу після первинної відповіді [6].

II. **ACCENT II:** 306 пацієнтів з абдомінальними та перианальними норицями, що дрениуються, отримували три інфузії інфліксімабу у дозі 5 мг/кг. Пацієнтів, які клінічно відповіли на лікування, рандомізували для отримання або інфліксімабу у дозі 5 мг/кг, або плацебо кожні 8 тижнів [6]. Результати: на 54 тижні закриття нориць спостерігалось у 36% і 19% пацієнтів відповідно ( $p=0,009$ ). Це дослідження показує, що інфліксімаб також ефективний в лікуванні норицевих форм ХК [6].

III. Позитивні предиктори відповіді включають зменшення рівня СРБ, відсутність стриктур, ураження виключно кишечника і супутнє використання імуномодуляторів [4].

IV. У даний час інфліксімаб продовжують рекомендувати на невизначений термін, так як виникла велика суперечка щодо того, чи на-

давати перевагу тривалому лікуванню інфліксимабом, чи епізодичному лікуванню, як альтернативі [6].

- V. Можливі побічні ефекти: інфузійні реакції, реактивація опортуністичних інфекцій, в тому числі туберкульозу, неходжкінська лімфома та інші злоякісні новоутворення, смерть [7].

**б) Адалімумаб (Humira)** – рекомбіноване людське моноклональне антитіло IgG, яке високо специфічне та споріднене до людського ФНП- $\alpha$ . Схвалено для лікування ХК.

- I. **CHARM (2007)**: досліджувалася короткотривала та довготривала ефективність адалімумабу у хворих з помірно та вираженою активністю ХК. Спочатку усі пацієнти отримували 80 мг на початку, а потім 40 мг кожні 2 тижні. 58% хворих досягли клінічної відповіді і були рандомізовані на групи. Одна група одержувала плацебо, друга – адалімумаб у дозі 40 мг кожні два тижні, а третя – адалімумаб у дозі 40 мг щотижнево [2]. Результати: значно вищий рівень ремісії відмічався в групах адалімумабу в порівнянні з плацебо на 26 тижні (40% і 47% проти 17%) і на 56 тижні (36% і 41% проти 12%). У групах адалімумабу значно частіше спостерігалось припинення прийому стероїдів та повне закриття норичь [2].

**с) Цертолізумаб (Cimzia)** – моноклональне гуманізоване анти-ФНП- $\alpha$  антитіло, Fab фрагмент якого хімічно зв'язаний з поліетиленгліколем. На відміну від інфліксимабу та адалімумабу, цей фрагмент антитіла не викликає апоптозу.

- I. **PRECISE I (2005)**: 292 хворих з помірним та важким перебігом ХК приймали цертолізумаб у дозі 100, 200 або 400 мг у порівнянні з плацебо на 0, 4 і 8 тижнях. Результати: хоча цертолізумаб у всіх дозах мав значні клінічні переваги в порівнянні з плацебо на 2 тижні, 400 мг цертолізумабу показало виражений ефект у всіх проміжних точках дослідження, особливо помітно на 10 тижні (52,5% проти 30,1%). Однак, не спостерігалось статистично значимої різниці в клінічній відповіді на 12 тижні, первинній точці дослідження [4].
- II. **PRECISE II (2006)**: Пацієнти, які клінічно відповідали на 400 мг індукційної дози цертолізумабу на 0 і 2 тижнях, були рандомізовані для одержання 400 мг цертолізумабу або плацебо кожні 4 тижні протягом 26 тижнів. Результат: значна частка пацієнтів, які отримували цертолізумаб, досягли клінічної відповіді (62,8% проти 36,2%) і ремісії (47,9% проти 28,6%) на 26 тижні (рис.4) [5].

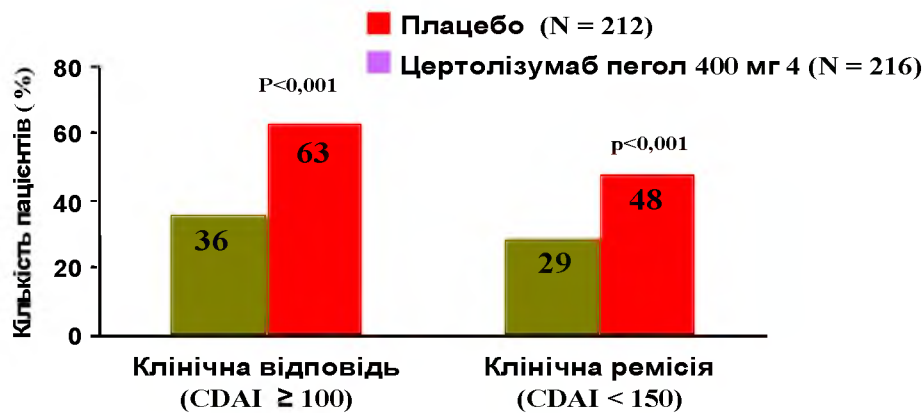


Рис. 4 Клінічна відповідь та ремісія на 26 тижні у пацієнтів із хворобою Крона

**д) Фонгалізумаб (HuZAF)** –  $\gamma$ -інтерферон, цитокін з широкою прозапальною активністю, включений в обидві тваринні моделі коліту та доведена його присутність в слизовій оболонці кишечника при ХК.

**е) Устекинумаб (Stelera)** – інтерлейкін 12 та інтерлейкін 23 – запальні цитокіни, які приймають участь у патогенезі ХК. Stelera є людським моноклональним антитілом до інтерлейкіну 12/23. В даний час проходить третя стадія клінічних випробувань щодо безпеки та ефективності препарату у пацієнтів з помірним та важким перебігом ХК, які раніше отримували лікування анти-ФНП препаратами.

**Фактори, які впливають на результати лікування:**

**а) Антитіла до інфліксимабу** відомі як **ATI** або **NACAs** (людські антихимерні антитіла), пов'язані з низкими рівнями концентрації препарату в сироватці і, в свою чергу, із зменшенням ефективності епізодичного лікування і підвищеним ризиком трансфузійних реакцій. Ризик утворення антитіл може бути знижений прийомом трьох індукційних доз після підтримуючої терапії, супутнім використанням стероїдів і/або імуносупресивних препаратів та попереднього лікування гідрокортизоном.

**б) ТПМТ (тіопуринметилтрансфераза):** активність ферменту є одним з основних факторів, що визначають метаболізму AZA та 6-MP (рис.5).

I. Гомозиготний мутантний алель з відсутньою або низькою активністю ферменту – необхідно уникати використання AZA /6-MP.

II. Нормальна ферментативна активність, гетерозиготний мутантний алель з помірною актив-

ності ферменту – необхідно розпочати лікування AZA/6-MP. Моніторинг лейкоцитів здійснюється кожні 1-2 тижнів від початку лікування препаратами.

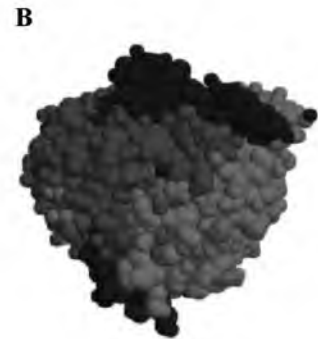
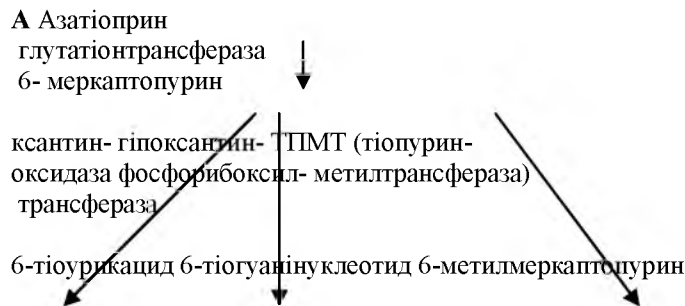


Рис.5 Схема метаболізму азатиоприну і 6-меркаптопурину (A). Молекула ТПМТ (B)

#### Висновки.

1. Підхід до лікування пацієнтів із ЗЗК має ґрунтуватися на визначенні фенотипу захворювання, оцінці ризику на момент постановки діагнозу на підставі клінічних, серологічних та генетичних даних.

2. Пацієнти з групи високого ризику мають більшу ймовірність швидкого прогресування захворювання і розвитку ускладнень, тому потребують, як найшвидше, найбільш

ефективної терапії (в даний час анти-ФНП- $\alpha$  препаратів).

3. Також необхідно розглянути можливу комбіновану терапію інфліксимабом та азатиоприном, яка чітко продемонструвала свої переваги (дослідження SONIC).

4. Пацієнтів з низьким ризиком можна вести традиційним поетапним підходом.

5. Заживлення слизової необхідно розглядати, як ключовий показник ефективності лікування.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРА

1. Abraham C. Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms of Disease // NEJM. November 19, 2009. — Vol. 361. — P.21.
2. Colombel J.F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with CD: the CHARM trial // Gastroenterology. — 2007. — Vol.132. — P.52 — 65.
3. Colombel, Sandborn et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease // NEJM. April 15, 2010. — Vol.362. — P.15.
4. Devlin and Panaccione. Evolving Inflammatory Bowel disease Treatment Paradigms: Top—Down versus step UP // Med Clinic N. Am 94, 2010. — P. 1 — 18.
5. Hanaeur S.B. et al. Human anti—tumor necrosis factor monoclonal antibody in Crohn's disease: the CLASSIC trial // Gastroenterology. — 2006. — Vol.130. — P. 323 — 333.
6. Hanauer S.B. et al. Maintenance infliximab for Crohn's Disease. The ACCENT I randomized trial // Lancet. — 2009. — Vol.359. — P.1541 — 1549.
7. Kozuch and Hanauer. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy // World. J. Gastroenter. — 2008. — Vol.14. — P. 354 — 377.

#### Стаття надійшла до редакції

I.V. CHOPEY, K.I. CHOPEY, T.M. TERNUSHCHAK

Uzhgorod National University, Faculty of Postgraduate Education, Chair of therapy and family medicine

#### INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: NEW TREATMENT APPROACHES

The approach to the management of IBD will be based on accurate and detailed phenotype and risk assessment at diagnosis based on clinical, serologic and genetic profiling. Those patients with a global risk that puts them at higher likelihood of rapidly progressive disease and the development of disabling complications should be treated with the most effective therapy as early as possible (currently anti-TNF alpha agents). May also need to consider combination therapy of infliximab with AZA, this has clearly been demonstrated to be superior in efficacy in the SONIC trial. Patients with a lower risk profile can be managed with a more traditional stepwise approach. We need to use mucosal healing as the key measure of response.

**Key words:** Step-Up management approach, Top-Down therapy, anti-tumor necrosis factor agents, ulcerative colitis, Crohn's disease